

## 行政院國家科學委員會專題研究計畫 期中進度報告

### 無機膜過濾蛋白質溶液之結垢現象與濾速回復(1/3)

計畫類別：整合型計畫

計畫編號：NSC94-2214-E-032-003-

執行期間：94 年 08 月 01 日至 95 年 07 月 31 日

執行單位：淡江大學化學工程與材料工程學系

計畫主持人：鄭東文

報告類型：精簡報告

報告附件：出席國際會議研究心得報告及發表論文

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 95 年 5 月 22 日

# 膜過濾結垢機制及預防之研究—無機膜過濾蛋白質溶液之結垢現象與濾速回復

## Membrane Fouling and Flux Recovery in Filtration of Protein Solutions by Inorganic Membrane

計畫編號：NSC 94-2214-E-032-003

執行期限：94 年 8 月 1 日至 95 年 7 月 31 日

主持人：鄭東文 淡江大學化學工程與材料工程學系

E-mail：twcheng@mail.tku.edu.tw

計畫參與人員：李培銘 淡江大學化學工程與材料工程學系

### 一、中文摘要

本研究選用無機奈米薄膜，以連續式掃流過濾系統對蛋白質溶液進行過濾實驗，探討不同操作條件及溶液性質對濾速與薄膜結垢的影響，以尋求提升濾速之操作方式。首就蛋白質溶液於管式單通道無機薄膜過濾系統之濾速行為，討論操作參數(透膜壓差、濃度、pH 值、掃流速度等)對濾速之影響，並定量薄膜結垢之阻力，找出適當之清洗方法。結果顯示，NaOH 溶液可有效清洗移除附著於膜上 BSA 之結垢，但隨著溶液濃度之增加也需提高 NaOH 清洗液之濃度。當操作流態為亂流時，BSA 進料濃度對濾速之影響不大。在 BSA 與  $\beta$ -cyclodextrin 的混合溶液系統中，薄膜對  $\beta$ -cyclodextrin 之阻隔率隨溶液 pH 值不同而有所改變。以 5k Da 薄膜為例，當 pH=6.87 時， $\beta$ -cyclodextrin 之阻隔率高達 80%，而當 pH=10 時，則有低於 30% 之阻隔率，這是因為 BSA 粒子形成之極化層緊密度不同所致。因此，選擇適當 pH 值可將 BSA 溶液中之小分子進行分離。

**關鍵詞：**奈米過濾、薄膜結垢、蛋白質、濾速回復

### Abstract

In this study, the inorganic tubular membranes (1000, 5000 MWCO) were employed in a cross-flow filtration system to investigate the effects of operation conditions, solutions and membrane properties on protein solutions filtration. The ways for cleaning the membrane fouling were also discussed. The solution fluxes and solute rejections were measured under various operating parameters such as membrane MWCO, transmembrane pressure, pH value and solution composition. Experimental results indicate that the NaOH

solution could remove the BAS fouling on the membrane and the required concentration of NaOH solution increases as the feed BSA concentration increases. Under the turbulent flow pattern, the increase in BSA concentration just slightly reduces the flux. For BSA and  $\beta$ -cyclodextrin binary solution, the rejection of  $\beta$ -cyclodextrin varies with the pH value. In the case of 5k Da membrane, the rejection of  $\beta$ -cyclodextrin is higher than 80% at pH 6.87 and less than 30% at pH 10. This is due to the fact that the porosity of the polarization layer of BSA on the membrane surface varies with pH value. Therefore, the present membrane can be applied for the separation of small molecule from BSA solution by choosing a suitable pH value.

**Keywords :** Nanofiltration; Membrane fouling; Protein; Flux recovery

### 二、計劃緣由與目的

近年來生化工程上的發展已邁向一個新世紀，應用的範圍相當廣泛，因其產業之特性及對產品純度或精度之要求亦日趨嚴謹，因此對於分離純化技術之需求也逐漸提高，薄膜分離所具有之特點，相當適合於這些高科技產業之要求。

對於奈米薄膜而言，除了擴散及對流項外，電場效應在奈米過濾系統也相當重要，因此奈米過濾之操作需同時要考慮到篩選效應(sieving effect)效益與帶電效應(charge effect)之影響。近年來，學者針對電場效應對奈米過濾的影響提出許多研究與理論分析<sup>[1,2,3,4]</sup>；也討論在過濾蛋白質溶液中，電性對膜與溶質及溶質與溶質間的交互作用，了解結垢與濾速的變化及建立分析模式<sup>[5,6]</sup>。

本研究選用無機奈米薄膜，以連續式掃

流過濾系統對蛋白質溶液進行過濾實驗，探討不同操作條件及溶液性質對濾速與薄膜結垢的影響，以尋求提升濾速之操作方式。首就蛋白質溶液於管式單通道無機薄膜過濾系統之濾速行為，討論操作參數(透膜壓差、濃度、pH 值、掃流速度等)對濾速之影響，並定量薄膜結垢之阻力，找出適當之清洗方法與建立濾速之分析模式。

### 三、研究方法

圖1為本研究為管式陶瓷薄膜過濾系統。進料溶液經由往復式幫浦送入模組中，進料速度(流量)與操作壓力由回流與壓力閥來控制，而流量由校正過之液體流量計觀察。實驗之濃縮液皆回流至進料槽中，濾液則以數位式電子天秤秤取重量以計算濾速，並在紀錄濾液重後將其倒回進料槽中以維持溶液濃度固定。使用之薄膜為TAMI公司生產之單通道管式陶瓷( $\text{TiO}_2$ ,  $\text{pI}=4.22$ )薄膜。

測試之溶質有牛血清蛋白(BSA,  $M_w=69,000$  ,  $\text{pI}=4.9$ )及環狀糊精( $\beta$ -cyclodextrin,  $M_w=1,135$ )配製溶液之溶劑為去離子蒸餾水。在濾液定量分析，環狀糊精以比色法定量而蛋白質可直接測量，兩者皆以紫外/可見光譜儀分析。溶質阻隔率之定義為 $(1-C_p/C_f)$ ，其中  $C_p$  及  $C_f$  分別為溶質在濾液側及進料側之濃度。

操作條件包括如下：

1. 薄膜MWCO：1k Da及5k Da。
2. 透膜壓差：200 ~ 800 kPa。
3. 進料流速：1.39 m/s。
4. 進料濃度與組成：BSA與 $\beta$ -cyclodextrin。
5. pH值：3、4.9、6.87、10。

### 四、討論與結論

#### 清洗方式對結垢之移除效果

圖2為單成份BSA3000 ppm以各種不同線上(online)清洗方式清洗薄膜一小時後之純水濾速，其中包括使用高離子強度、乙醇與商業化酵素溶液等方法清洗，發現並無法有效移除BSA在膜面上所形成之結垢，最後採用直接將0.1M的NaOH溶液通入模組中在線清洗即可完全移除膜結垢。

圖3則為單成份BSA5000 ppm實驗前後

純水濾速之比較，由圖2與圖3之比較後發現，移除BSA3000 ppm的結垢只需以0.1M的NaOH(aq)在線清洗即可完全移除，但圖3中BSA濃度提高至5000 ppm後卻需以0.5M的NaOH在線清洗才可將結垢層完全移除，顯示當蛋白質溶液濃度提高後所需的NaOH濃度(量)也須隨之增加才可完全移除結垢。

由於實驗室中薄膜之清洗方式大多為自模組中更換下來浸泡清洗，但在工業上則希望以方便與連續式操作之方法完成過濾與清洗程序，故選擇適當可抗酸鹼模組材質後可以在線方式清洗薄膜，減少拆卸之麻煩。

#### 單成份溶液系統

圖4為單成份BSA在MWCO 1k與5k且掃流速度為1.39 m/s下，不同濃度與不同壓力下之濾速變化，如圖所示當我們改變操作濃度範圍在2000到5000 ppm之間，不論是1k或5k在任一濃度下濾速皆隨壓力增加而提高，但相同壓力不同濃度的比較下所得之濾速差異卻很小，這樣的結果是由於在該掃流速度下計算所得之流體流態為亂流(turbulent flow)，對膜面之擾動足以將因濃度不同所造成之濃度極化層移除而使濾速不會因濃度增加而減少。另外，由於膜之孔洞與溶質大小差異相當大，所以皆可完全阻隔BSA。

圖5為單成份BSA3000 ppm在不同pH值下所得之濾速( $\text{pH}=6.87$ 為BSA溶於水中之值)，pH值改變的實驗主要探討當膜面與蛋白質帶電對濾速的影響。發現在 $\text{pH}=4.9$ 時濾速為最低，這是因為該pH值為BSA之等電點( $\text{pI}$ )，此時BSA不帶電因此容易互相聚集成更大的分子，結構也較為緊密；也因為少了與膜面相互的排斥力，因此更易於吸附於膜面上使濃度極化與結垢較為嚴重而使濾速偏低。

而在另外三種pH值(3、6.87、10)下，低於BSA等電點之 $\text{pH}=3$ 時，膜與BSA同為帶正電，高於BSA等電點的 $\text{pH}=6.87$ 與10時，則為同帶負電的情況，三種pH值情況下，膜與BSA所帶電荷的強弱造成的排斥力雖不盡相同，但由於掃流操作對膜面的擾動相當有效，因此濾速不因膜與溶質帶電的強弱而有明顯的不同。

## 雙成份溶液系統

圖 6 為 5k 膜在雙溶質系統不同 BSA 濃度下之濾速，圖中顯示在無與低蛋白質濃度的溶液之濾速較低，這是由於環狀糊精之分子量比孔洞大小略小，易於進入孔洞內造成孔洞阻塞，增加過濾阻力；當 BSA 濃度增加後，會在膜面上形成極化濾餅層而阻擋部份環狀糊精進入，此時過濾機構由孔洞阻塞轉變為濾餅過濾，因而濾速些許增高。

由圖 7 為雙溶質系統於 5k 膜中改變 pH 值之濾速結果，圖中可看出 pH=4.9 時，濾速為最低，這是因為該 pH 值為 BSA 之等電點 (pI)，除了 BSA 因不帶電而互相聚集，且少了和膜的相互排斥力外，加上環狀糊精填入極化濾餅層使結構更為緊密，因此使濾速降低許多。而其他三種 pH 值下，濾速則差異不大。雖然加入蛋白質後減少孔洞阻塞而使濾速些許提升，但這也可能增加環狀糊精的阻隔率，降低此雙成份分離的選擇係數。

在改變 pH 值後雖然對濾速之影響不大，但由阻隔率圖仍可看出改變 pH 值後之差異，如圖 8 所示。圖中顯示在不同 pH 值下， $\beta$ -cyclodextrin 阻隔率分為兩個集團，當 pH=4.9 及 6.87 時，因蛋白質分別為不帶電與弱負電性，因此在膜面上形成較緊密之結構而易於阻擋  $\beta$ -cyclodextrin 造成阻隔率偏高；而在 pH=3 及 10 的情況下，因 BSA 粒子間排斥力較大，在膜面形成之極化層結構較為鬆散，使  $\beta$ -cyclodextrin 較容易穿透而因此阻隔率可低於 30%。因此適當調整 pH 值，經由改變極化層之結構，可達到奈米系統溶液之分離操作。

## 五、參考文獻

- [1] Bowen, W. R. and H. Mukhtar, "Characterization and prediction of separation performance of nanofiltration membranes", J. Membrane Sci., 112, 263-274 (1996).
- [2] Van der Horst, H. C., J. M. K. Timmer and M. P. J. Speelmans, "Separation of amino acids by nanofiltration and ultrafiltration membranes", Sep. Purif. Technol., 14, 133-144 (1998).
- [3] Dorange, G., Y. Garba, S. Taha and Gondrexon, "Ion transport modelling through nanofiltration membrane", J. Membrane

Sci., 160, 187-200 (1999).

- [4] Hidetoshi M., Y. C. Chen, Y. Ryotaro, K. Yuichi, M. Mie and T. Akihiko, "Membrane potentials across nanofiltration membranes: effect of nanoscaled cavity structure", J. Molecular Structure, 739, 99-104 (2005).
- [5] Ho, C. C. and A. L. Zydney, "A combined pre blockage and cake filtration model for protein fouling during microfiltration," J. Colloid Interface Sci., 232, 389-399 (2000).
- [6] Palacio L., C. C. Ho, P. Pradaos, A. Hernandez and A. L. Zydney, "Fouling with protein mixtures in microfiltration: BSA-lysozyme and BSA-pepsine", J. Membrane Sci., 222, 41-51 (2003).

## 六、圖表

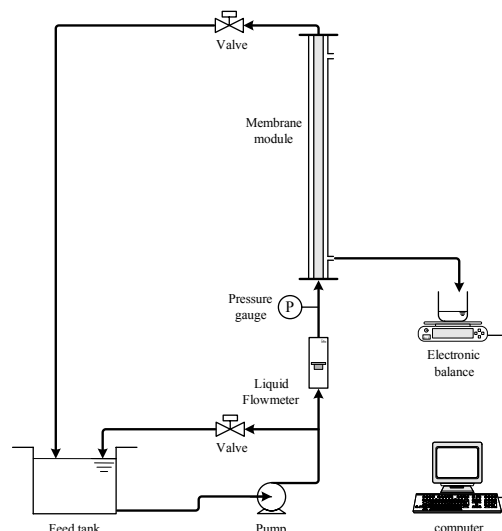


圖 1 實驗裝置圖

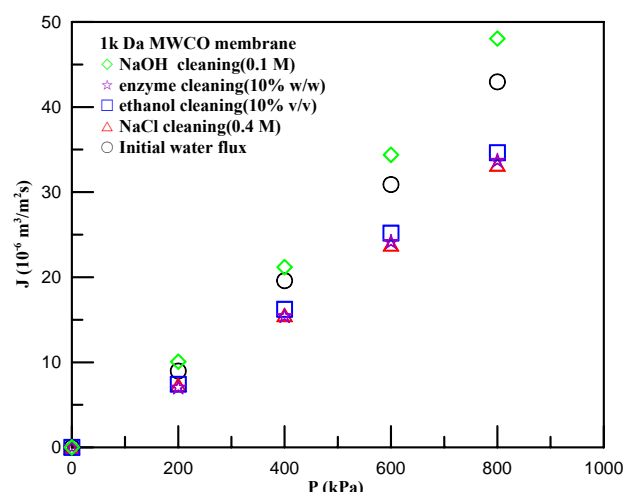


圖 2 線上清洗薄膜後之純水濾速比較

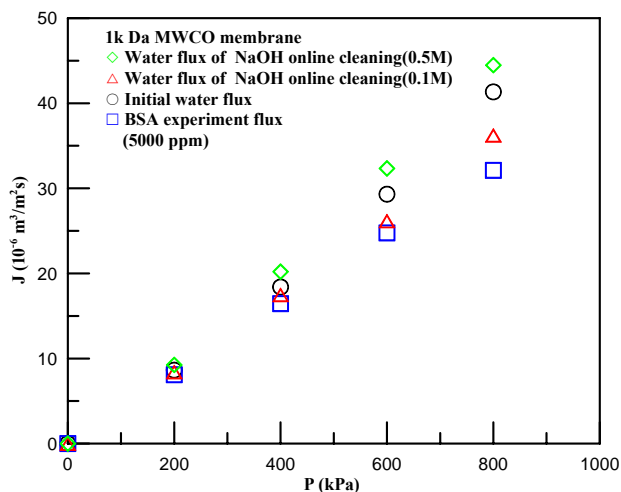


圖 3 BSA 溶液實驗前後之濾速比較

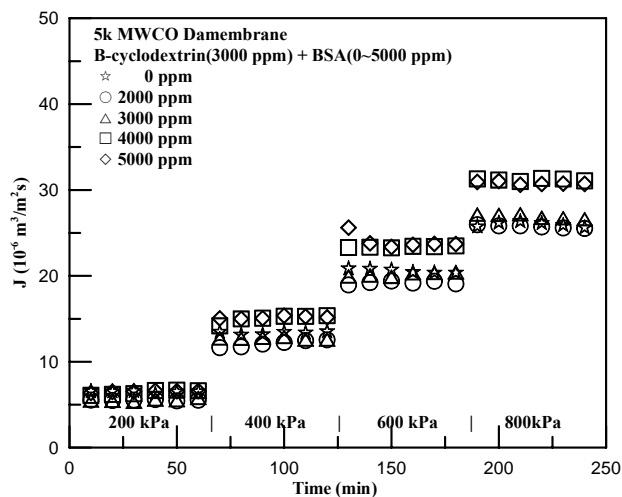


圖 6 雙溶質系統改變 BSA 濃度之濾速變化

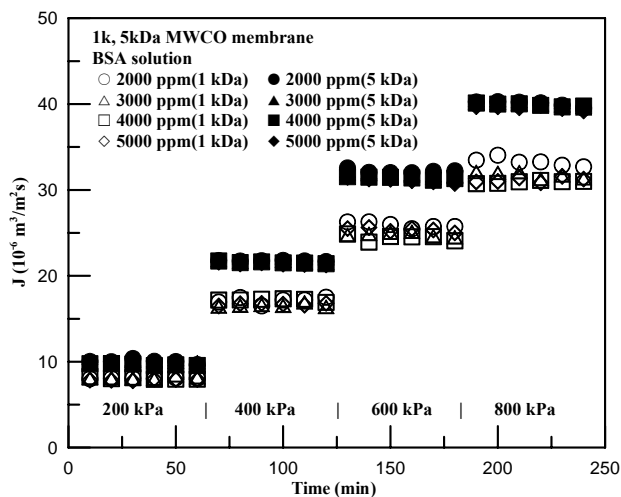


圖 4 不同 BSA 濃度下之濾速變化

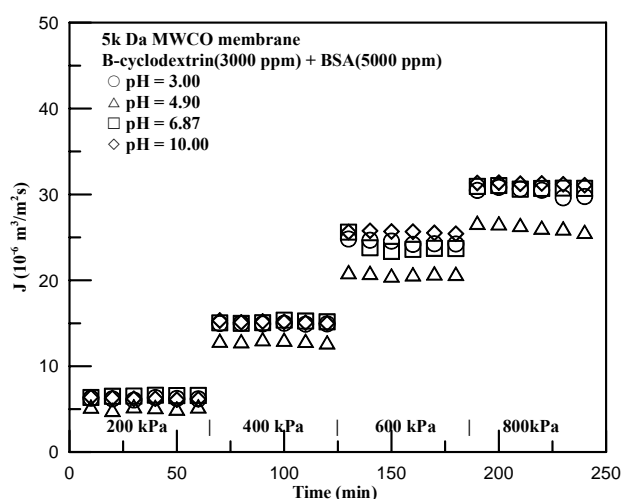


圖 7 雙溶質系統改變 pH 值之濾速變化

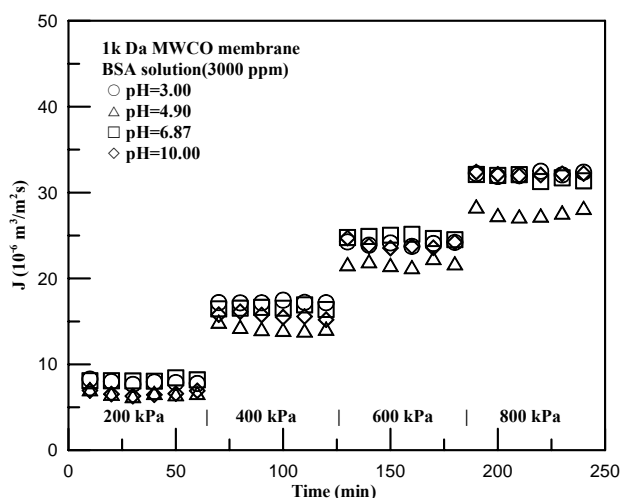


圖 5 不同 pH 值下 BSA 溶液之濾速變化

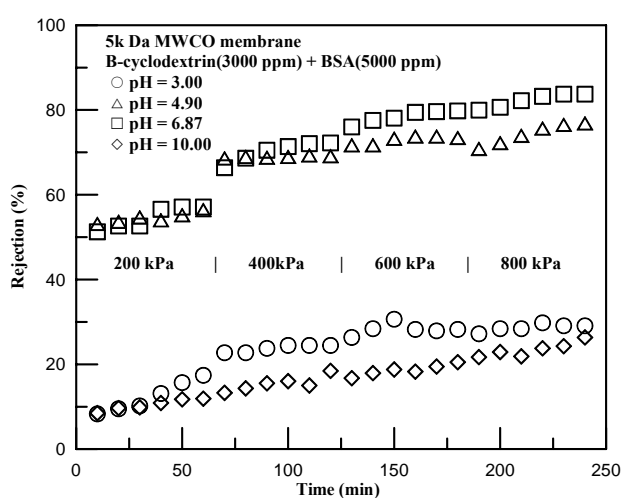


圖 8 雙溶質系統不同 pH 值下  $\beta$ -cyclodextrin 之阻隔率變化